

HORMONITOIMINTAAN VAIKUTTAVAT AIVOLISÄKKEEN KASVAIMET LAPSILLA JA NUORILLA

OYS:n Lasten ja nuorten endokrinologian klinikka

Aura, Lotta
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun Yliopisto
Lokakuu, 2018
Marja Ojaniemi, Päivi Tossavainen

TIIVISTELMÄ

Aura, Lotta

Syventävien opintojen tutkielma: Hormonitoimintaan vaikuttavat aivolisäkkeen kasvaimet lapsilla ja nuorilla
33 sivua, 0 liitettä

Tässä tutkimustyössä kartoitettiin Oulun Yliopistollisen sairaalan (OYS) Lasten ja nuorten endokrinologian poliklinikan seurannassa 1984-2016 olleita potilaita, joilla oli hormonitoimintaan vaikuttava aivolisäkkeen kasvain. Takautuvasti sairauskertomuksista haettiin tiedot, aivokasvaindiagnoosin ajankohdasta, ensioireista, hoidosta ja kasvaimen vaikutuksesta seurannassa lapsen aivolisäkkeen toimintaan. Vaikutuksia arvioitiin laboratoriotuloksien perusteella: takautuvasti kerättiin insuliinin kaltaisen kasvutekijän, tyreotropiinin, follikkeleita stimuloivan hormonin, luteinisoivan hormonin, estrogeenin, testosteronin ja kortisolin pitoisuuksia. Seurantakäynneiltä kerättiin tiedot myös pituudesta, painosta ja luustoikärintgenkuvauksesta. Mukaan tutkimukseen otettiin vastaavat tiedot 1-2 vuotta ennen hoitoon hakeutumista ja yksi vastaavanlainen sisätautien poliklinikan seurantakäynti aikuisiältä, jos potilas oli täyttänyt jo 18 vuotta.

Tutkimuskohteena olivat seurannassa olleet 14 aivolisäkekasvainpotilasta, joilla kasvain vaikutti aivolisäkkeen toimintaan. Näistä potilaista 9 (64%) oli tyttöjä ja 5 (36%) oli poikia. Kasvaimista kraniofaryngeoomia oli kahdeksan, Langerhansin histiosytoosi-kasvaimia neljä, maligneja teratoomia yksi ja pilosyyttisiä astrozytoma yksi. Potilaiden iän keskiarvo diagnoosihetkellä oli 8,1-vuotta ($SD \pm 5,0$) ja iän keskiarvo ensioireiden ilmaantuessa oli 6,9 vuotta ($SD \pm 5,2$). Hoitoon hakeutumisviive hoitoon ensioireiden alkamisesta oli keskimäärin 1,3 vuotta ($SD \pm 2,0$). Jokaisella potilaalla kehittyi hoitojen myötä vähintään yhden aivolisäkkeen hormonin puutos ja 8/14 potilaalla kehittyi panhypopituitarismi. ADH:n puutos oli yleisin ja vähiten oli gonadotropiini puutoksia.

Painoindeksin keskiarvo kasvaimesta riippumatta ennen hoitoa oli 22,2 ($SD \pm 4,0$) ja 24 kuukautta hoidon jälkeen 29,6 ($SD \pm 4,6$). Pituuden (SD -käyrä) keskiarvo kasvaimesta riippumatta ennen diagnoosia oli -1,2 ($SD \pm 1,3$) ja 24 kuukautta hoidon jälkeen -0,85 ($SD \pm 1,5$). Luustoikärintgenin keskiarvo ennen hoitoa oli -1,0 ($SD \pm 1,2$) ja 24 kuukautta hoidon jälkeen -1,0 ($SD \pm 1,7$).

Asiasanat: aivolisäke, histiosytoosi, kasvain, kraniofaryngeooma

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. POHDINTA	4
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	5
2.1. Aivolisäke	5
2.1.1. Aivolisäkkeen kehittyminen	5
2.1.2. Aivolisäkkeen muutokset	6
2.2. Lasten aivolisäkkeen toimintaan vaikuttavat aivokasvaimet	6
2.2.1. Oireet	6
2.2.2. Diagnostiikka	7
2.3. Kraniofaryngeooma	8
2.3.1. Oireet	8
2.3.2. Diagnostiikka	9
2.3.3. Hoito	9
2.3.3.1 Hoidon vaikutus lihavuuteen	11
2.3.3.2 Hoidon vaikutus mielenterveyteen	11
2.3.4. Ennuste	11
2.4. Langerhansin histiosytoosi	12
2.4.1. Oireet ja diagnostiikka	12
2.4.2. Hoito ja ennuste	13
2.5. Teratooma	13
2.5.1. Oireet ja hoito	14
2.6. Astrozytoma	14
2.6.1. Oireet, hoito ja ennuste	14
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	15
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	15
5. TULOKSET	16
5.1. Aineistoa kuvaavat muuttujat	16
5.2. Ensioireet	18
5.3. Hoitoon hakeutumisviive	20
5.4. Kuvantamislöydökset	20
5.5. Hoito	21
5.5.1. Hormonipuutokset ja niiden lääkehoito	21
5.6. Painoindeksi	21
5.7. Pituuskasvu	25
5.8. Luustoikäröntgen	29
6. POHDINTA	30
LÄHDELUETTELO	32

1. JOHDANTO

Lapsilla aivokasvaimet ovat leukemioiden jälkeen toiseksi yleisimpiä maligniteetteja. Suomessa keskushermostokasvaimia diagnosoidaan noin 50 vuodessa eikä luvussa ole tapahtunut muutoksia viimeisen parin vuosikymmenen aikana (Nordfors ym. 2013). Lasten aivokasvaimista 15-20% on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen alueella (Taylor ym. 2012).

Aivolisäke eli hypofyysi kiinnittyy sen yläpuolella olevaan hypotalamukseen lyhyellä varrellaan (infundibulum) (Sbardella ym. 2016). Aivolisäkkeen varteen voi kehittyä tuumori, joka voi olla histologisesti maligni tai benigni. Aivolisäkkeen varren kasvaimet voivat pahanlaatuisuuden puolesta olla vakavia, mutta myös hyvänlaatuiset kasvaimet voivat olla vakavia aiheuttamiensa oireiden vuoksi (Taylor ym. 2012). Oireet johtuvat kasvaimen sijainnista lähellä aivokammioita, näköhermoa, aivolisäkettä ja hypotalamusta. Yleisimpiä oireita ovat näköhäiriöt ja erilaiset neurologiset oireet kuten pahoinvointi ja päänsärky. Usein potilailla on ensioireina myös diabetes insipiduksen oireita, joita ovat lisääntynyt janon tunne ja virtsaamistarve (Sbardella ym. 2016). Lisäksi potilailla on yleensä ainakin yhden aivolisäkkeen erittämän hormonin puutos.

Tiedetään, että aivolisäkkeen tai sen ympäristössä oleva kasvain voi vaikuttaa aivolisäkkeen ja hypotalamuksen toimintaan aiheuttaen erilaisia hormonipuutoksia elimistössä ja tätä kautta laajoja oireita, jotka voivat vaikuttaa lasten ja nuorten pituuskasvun ja painon kehitykseen sekä laskea elämänlaatua pitkäksikin aikaan (Roth ym. 2011).

Tässä tutkielmassa perehdytään aivolisäkekasvaimen vuoksi alle 18-vuotiaana OYS:n Lasten ja nuorten endokrinologian poliklinikan seurannassa olleiden potilaiden sairauden kulkuun. Tarkasteluajankohta oli vuosiväli 1986-2016. Tutkielmassa käsitellään syvemmin kraniofaryngeoomakasvaimia, muita kasvaimia lyhyemmin. OYS:n potilasrekisteristä seurantakäynneiltä kerättiin mitatut hormonimääräykset, tiedot pituuskasvusta, painosta, oireet, luustoikäröntgenkuvauksen tulokset ja tiedot hormonikorvaushoidoista. Näiden tietojen pohjalta haluttiin analysoida, millaisilla ensioireilla lapsipotilaat hakeutuivat päivystykseen, ja mitä pysyviä seuraamuksia kasvaimella ja siihen kohdistuvalla hoidolla oli lapsen aivolisäkkeen hormonitoimintaan ja sitä kautta pituuden ja painon kehitykseen.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Aivolisäke

Aivolisäke eli hypofyyysi sijaitsee silmien takana kitaluun (os sphenoidale) turkinsatulassa (sella turcica) (Metso ym. 2017). Turkinsatulan yläpuolella sijaitsee näköhermoristeys (chiasma opticum) ja sivuilla sinus cavernosukset. Niissä kulkevat sisemmät kaulavaltimot ja aivohermot III-VI. Normaalin aivolisäkkeen koko on noin 13x9x6mm.

Aivolisäke muodostuu kahdesta osasta, etu- ja takaosa, jotka poikkeavat toisistaan anatomisesti ja toiminnallisesti (Zhu ym. 2005). Niiden välissä on keskiosa, joka on ihmisillä hyvin surkastunut. Aivolisäkkeen etuosa eli adenohypofyyysi tuottaa ja erittää kuutta eri hormonia: adrenokortikotropiinia (ACTH), tyreotropiinia (TSH), kasvuhormonia (GH), prolaktiinia (PRL), luteinisoivaa hormonia (LH) ja follikkeleita stimuloivaa hormonia (FSH). Aivolisäkkeen takaosa eli neurohypofyyysi poikkeaa huomattavasti adenohypofyyysistä, sillä se ei muodostu endokriinisistä soluista vaan hypotalamuksen hermosoluista (Wang ym. 2018). Se erittää oksitosiinia ja vasopressiinihormonia (ADH), jotka valmistuvat hypotalamuksessa (Zhu ym. 2005). Hypotalamuksesta edellä mainitut hormonit siirtyvät aivolisäkkeen vartta pitkin aivolisäkkeen takalohkoon eritettäväksi. Hypotalamus säätelee aivolisäkkeen toimintaa aivolisäkkeen varren kautta (Wang ym. 2018). Hypopituuitarismiksi kutsutaan tilannetta, jolloin aivolisäke ei eritä yhtä tai useampaa hormonia. Panhypopituuitarismi puolestaan tarkoittaa aivolisäkkeen yleistä vajaatoimintaa, jossa aivolisäke ei tuota useampaa hormonia (Roth ym. 2011).

2.1.1 Aivolisäkkeen kehittyminen

Aivolisäkkeen etu- ja takaosa muodostuvat keskenään erilaisista sikiökautisista kudoksista 4. raskausviikolla ja kehitys päättyy raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (Smapinato & Castillo 2005, Zhu ym. 2005). Adenohypofyyysi saa alkunsa Rathken taskusta eli nielun katon pullistumasta, joka yleensä surkastuu. Jos surkastuminen on epätäydellinen, muodostuu kraniofaryngeaalitiehyt, johon voi muodostua kysta (Spampinato & Castillo 2005). Neurohypofyyysi muodostuu hermosoluista, jotka saavat alkunsa väliaivojen hermosoluista kuten myös hypotalamus (Wang ym 2018).

Aivolisäkkeen kehitystä säätelevät useat eri transkriptiotekijät (Zhu ym. 2005). Jos näiden transkriptiotekijöiden geeneissä tapahtuu mutaatio, se voi johtaa aivolisäkkeen synnynnäisiin epämuodostumiin ja tätä kautta puutteelliseen toimintaan.

2.1.2. Aivolisäkkeen muutokset

Aivolisäkkeen varressa tai sen ympäristössä voi olla neoplasia, tulehdus tai kongenitaalinen anomalia (Wang ym. 2018). Potilailla on ensioireina yleisimmin diabetes insipiduksen oireita, joita ovat lisääntynyt janon tunne ja virtsaamistarve (Sharbella ym. 2016). Muita tyypillisiä ensioireita ovat päänsärky, näköhäiriöt, väsymys, huimaus, painonlasku ja huono ruokahalu (Sharbella ym. 2016). Potilailla voi olla myös aivolisäkkeen etu- ja takalohkon toiminnan häiriöitä (Turcu ym. 2013).

Aivolisäkkeen muutosten kuvantaminen on luotettavinta magneettikuvauksella (Turcu ym. 2013). Pelkästään magneettikuvan perusteella ei voida ennustaa hypopituitarismin kehittymistä. Tämän vuoksi potilaiden kliinisellä tutkimisella, laboratoriokokeilla ja säännöllisellä seurannalla on hyvin suuri merkitys potilaiden hyvän hoidon kannalta.

2.2. Lasten aivolisäkkeen toimintaan vaikuttavat aivokasvaimet

Aivolisäkkeen alueelle voi kehittyä tuumoreita, joista lapsilla benigni kraniofaryngeooma on yleisin (Garrè & Cama 2007). Aikuisilla yleisimpiä ovat benignit adenoomat eli rauhaskasvaimet (Metso ym. 2017). Maligneja kasvaimia ovat primaari itusolukasvain, astrozytooma, muiden syöpien metastaasit ja Langerhansin histiosytoosi (Sbardella ym. 2016, Turcu ym. 2013).

2.2.1 Oireet

Aivolisäkkeen varren tai sen lähetytyillä sijaitsevat kasvaimet voivat sijaintinsa vuoksi aiheuttaa vakavia oireita kuten näköhäiriöitä painamalla näköhermoa, neurologisia oireita kasvamalla lähikudoksiin ja aivopaineen nousua (Taylor ym 2012). Aivopaineen nousu johtuu siitä, että kasvain painaa aivokammiorakenteita. Sen tyypillisiä oireita ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu. Hypotalamuksesta johtuvat oireet ovat väsymys,

diabetes insipidus, muistiongelmät, käytöshäiriöt, ruokahalun kasvu ja sitä kautta lihominen (Hoffmann ym. 2015). Nämä oireet ilmenevät kasvaimen kasvaessa hypotalamukseen, pelkkä hypotalamuksen kompressio harvemmin aiheuttaa kyseisiä oireita. Aivolisäkkeen kasvaimet voivat aiheuttaa myös muutoksia lapsen painossa, pituudessa, kasvunopeudessa, murrosiän kehityksessä ja veren hormonipitoisuuksissa (Taylor ym. 2012). Näihin oireisiin saatetaan kiinnittää huomiota kuitenkin vasta neurologisten oireiden ja näköhäiriöiden ilmaantumisen jälkeen.

Tyypillisimmät ensioireet ovat neurologisia, joista päänsärky on yleisin (Hoffmann ym. 2015). Potilailla, jotka hakeutuvat hoitoon neurologisten oireiden tai näköhäiriöiden vuoksi, on yleensä lyhyempi oirejakso ennen hoitoon hakeutumista. Yleisin oireyhdistelmä on päänsärky ja kasvun hidastuminen. Potilailla, joilla ensioireina on kasvun muutos tai lihominen, oirejakso kestää yleensä kauemmin ennen hoitoon hakeutumista. Potilaat kärsivät yleensä useamman eri hormonin puutoksesta, mikä voi esiintyä jo ennen hoidon aloitusta tai aiheutua hoidon seurauksena (Cohen ym. 2013). Yleensä hormonipuutokset ilmenevät vasta myöhemmin ensioireiden jälkeen (Muller 2008). Kasvuhormonin puutos on yleisin hormonipuutos.

2.2.2. Diagnostiikka

Aivolisäkkeen kasvainten diagnostiikassa kliinisten oireiden ja löydösten lisäksi tärkeimpiä tutkimuksia ovat magneettikuvaus ja hormonaaliset tutkimukset (Metso ym. 2017). Aivolisäkehormonien liika- tai vajaakeritystä tutkitaan seerumin kortisolin, tyreotropiinin, vapaan tyroksiinin, kasvuhormonin, insuliininkaltaisen kasvutekijän 1, luteinisoivan hormonin ja follikkelia stimuloivan hormonin mittauksilla. Diabetes insipidusta epäiltäessä tutkitaan virtsan ja seerumin osmolaliteetti ja plasman natriumpitoisuus. Kasvuhormoninpuutosta tutkitaan tarkemmin vielä tarvittaessa toiminnallisilla kokeilla, joita ovat glukosirasitus- ja arginiini-kasvuhormonin vapauttajakoe ja gonadotropiinipuutoksia gonadotropiinien vapauttaja- kokeella (Dunkel 2010).

Aivolisäkkeen tai sen läheisyydessä olevien kasvainten diagnostiikassa ei yleensä voida hyödyntää biopsiaa, sillä muutokset sijaitsevat vaikeissa paikoissa (Huo ym. 2016, Metso ym. 2017). Biopsian ottaminen voisi vaurioittaa elintärkeitä rakenteita. Hoitopäätös

tehdäänkin hormonaalisten muutosten, neurologisten oireiden ja kuvantamislöydösten perusteella (Metso ym. 2017).

2.3. Kraniofaryngeooma

Kraniofaryngeooma on yleisin aivolisäkkeen kasvain lapsilla (Garrè & Cama 2007). Se kattaa 6-13% kaikista lasten aivokasvaimista ja se on histologialtaan hyvänlaatuinen. Se diagnosoidaan yleensä 5-14-vuoden iässä. Länsimaissa sen insidenssi on noin 1,4 tapausta/miljoona lasta/vuosi. Kyse on siis harvinaisesta kasvaimesta, joka on kuitenkin lapsilla yleisin aivoista löytyvä non-neuroepiteliaalinen kasvain (Cohen ym. 2013). Sukupuolten välillä ei ole eroa sen ilmaantuvuudessa (Müller 2014).

Kraniofaryngeooma on embryonaalinen aivokasvain, jonka patogeneesi on edelleen epäselvä (Garrè & Cama 2007). Yhden hypoteesin mukaan se saa alkunsa kraniofaryngeaalitiehyeen levyepiteelisoluista. Tiehyt yhdistää Rathken taskun ektodermin (kehittyy myöhemmin aivolisäkkeen etuosa) kuoppaan, josta kehittyy sikiön suuontelo. Toisen hypoteesin mukaan se saa alkunsa aivolisäkkeen etuosan embryonaalisesta epiteelistä. Kraniofaryngeooman taustalla on mutaatio geenissä, jonka tuote on beeta-kateniini. Se säätelee solujen proliferaatiota ja morfologiaa. Kraniofaryngeooman geneettistä periytymistä ei ole vielä todistettu (Müller 2014).

Kraniofaryngeoomista noin 20% sijaitsee ainoastaan turkinsatulan yläpuolella eli suprasellaarisesti ja 5-10% ainoastaan turkinsatulassa eli intrasellaarisesti (Roth ym. 2011). Loput eli suurin osa sijaitsevat laajemmin useilla eri alueilla sellan ympärillä, kuten hypotalamuksen alueella. Kasvain voi levitä suprasellaaritalasta kallonpohjaan ja kolmanteen aivokammioon (Nordfors ym. 2013).

2.3.1. Oireet

Kraniofaryngeooman yleisimmät ensioireet ovat neurologiset ja näköhermon pinteet oireet (Taylor ym. 2012). Myös poikkeava painon ja pituuden muutos ovat yleisiä oireita. Oireet diagnoosihetkellä johtuvat yleisimmin kohonneesta aivopaineesta (Hoffmann ym 2015). Näköhermo oireilee näkökenttäpuutoksina, joista näkökentän keskeinen puutos on yleisin (Garrè & Cama 2007). Lisäksi mukana voi olla aivolisäkkeen hormonipuutoksia, jotka

johtuvat hypotalamus-aivolisäkeakselin häiriöistä (Müller 2014). Yleisin hormonipuutos on kasvuhormonipuutos ja toiseksi yleisin gonadotropiiniipuutos. Müller ym. (2004) tutkimuksessa kävi ilmi, että lasten pituuskasvu hidastui jo 10-12 kuukauden iässä ennen kraniofaryngeooman diagnoosia. BMI:n nousu tapahtui myöhemmin 4-5 vuotiaana.

2.3.2. Diagnostiikka

Kraniofaryngeoomat diagnosoidaan lapsuudessa usein pitkään jatkuneen oireilun jälkeen. Hoffmann ym. tutkivat, että aika, joka menee oireiden ilmaantumisesta kraniofaryngeooman diagnoosiin oli keskimäärin kuusi kuukautta (Hoffmann ym. 2015). Tämä korreloi lapsen iän kanssa diagnoosihetkellä niin, että vanhemmilla lapsilla oireiden kesto ennen diagnoosia on pidempi.

Jos lapsella on oireina samanaikaisesti jotkin seuraavista oireista; päänsärky, näköhäiriö, hidastunut pituuskasvu ja polydipsia/polyuria, tulisi epäillä kraniofaryngeoomaa erotusdiagnostisena vaihtoehtona (Müller 2014). MRI-kuvantamisella nähdään intra- ja/tai suprasellaarisella alueella tuumori, joka koostuu kystisestä, kiinteästä ja kalkkisesta osasta.

2.3.3. Hoito

Ennen leikkausta tai toimenpiteitä potilaalle tulee tehdä neuro-oftalmologinen tutkimus silmälääkärin puolesta (Garrè & Cama 2007). Kraniofaryngeooman ensihoidossa aivopaineen nousua hoidetaan shuntilla (Muller 2008). Katetri voidaan asentaa pidemmäksikin aikaa, jos kyseessä on kystinen kraniofaryngeooma. Se voi antaa lisää aikaa jatkohoidolle.

Kraniofaryngeoomakasvain pyritään ensisijaisesti hoitamaan kirurgisesti osittaisella kasvaimen poistolla (Roth ym. 2011). Potilaalle voidaan antaa sädehoitoa hoitona yksistään tai sitten leikkauksen jälkeen.

Yleisin tapa poistaa kraniofaryngeoomakasvain kirurgisesti on kallon kalotin kautta, mutta niitä voidaan leikata myös nenäontelon kautta (Muller 2008). Viimeiseksi mainitussa on se hyöty, ettei hypotalamus vaurioidu. Lapsilla kuitenkin kraniofaryngeoomat kasvavat yleensä suprasellaarisesti, jolloin poisto täytyy tehdä transkraniaalisesti.

Kraniofaryngeooman kirurginen radikaalipoisto ei ole paras mahdollinen hoitomuoto, sillä siinä vaurioituu hyvin herkästi tärkeät rakenteet aivoissa, kuten optinen kiasma ja hypothalamus (Cohen ym. 2013). Tämä johtaa neurokognitiivisiin, aivolisäkkeen ja hypothalamuksen toiminnan häiriytymiseen. On havaittu, että radikaalileikkauksen jälkeen kasvain myös uusiutuu melko herkästi. Puolestaan tapauksissa, jossa kasvain sijaitsee puhtaasti hypothalamuksen ulkopuolella intrasellaarisesti, voidaan hoitaa hyvin tuloksin radikaalileikkauksella.

Kasvain saattaa uusiutua leikkauksen jälkeen (Garrè & Cama 2007). Jos poisto ei ole onnistunut kokonaan, residuaalikasvaimia ilmenee 71-90% potilaista (Muller 2008). Yleensä uusiutuminen tapahtuu 12 kuukauden sisään (Cohen ym. 2013). Tällöin potilaille voidaan tehdä uusintaleikkaus, antaa pelkää sädehoitoa tai tehdä molemmat.

Hoidot ovat vuosien varrella menneet enemmän konservatiivisen hoitomuodon puolelle; nykyään suurin osa hoidoista on osittaisia kasvaimen poistoja sädehoito rinnalla tai ilman. Sytostaatteja voidaan puolestaan käyttää potilailla, joilla on alun perin todettu kystinen kasvain. Lapsien kraniofaryngeoomat ovat useimmiten tällaisia. Sytostaatteina on käytössä bleomysiini ja interferoni-alfa, joista jälkimmäinen on turvallisempi ja nykyään yleisemmässä käytössä. Sädehoidon käyttö on vähentänyt uusiutumistaipumusta ja kasvaimen kasvun etenemistä (Müller 2014). Sädehoidon haittavaikutuksena tulee muistaa riski neurokognitiivisen toimintakyvyn laskulle ja saada sekundaarisyöpä (Cohen ym. 2013). Sytostaatit voivat puolestaan aiheuttaa tuhoa aivojen parenkyymissä ja johtaa pahimmillaan kuolemaan.

Viime vuosien kehitys sädehoidon ja kemoterapian saralla on mahdollistanut potilaille vaihtoehtoisia, yksilöllisiä räätälöityjä hoitomuotoja (Cohen ym. 2013). Stereotaktista gammaveitsi radioterapiaa voidaan antaa primaarihoitona tai uusiutuneen kraniofaryngeooman hoitoon (Muller 2008). Myös stereotaktisten radioisotooppien asettaminen kasvaimeen on yksi hoitokeino, jos kasvain on vain kystinen ja se uusiutuu leikkauksen ja sädehoidon jälkeen. Nämä vaihtoehtoiset hoitomuodot tulisi ottaa huomioon leikkaushoidon rinnalla, sillä radikaalipoisto nostaa potilaiden kuolleisuutta ja sairastavuutta (Garrè & Cama 2007).

2.3.3.1. Hoidon vaikutus lihavuuteen

Hypotalamuksen tumakkeet, lateraalihypotalamus ja ydinjatke osallistuvat ruumiinpainon säätelyyn (Roth ym. 2011). Tumakkeisiin vaikuttavat veressä kiertävät peptidit: leptiini, insuliini, peptidi-YY (PYY) ja greliini sekä ravintoaineet, kuten vapaat rasvahapot, glukoosi ja aminohapot. Hypotalamus on suorien synapsien välityksellä yhteydessä aivojen limbiseen järjestelmään, joka on motivaation ja palkitsemisen keskus myös ruokailun yhteydessä. Hoitona tehty leikkaus ja annettu sädehoito voivat vaurioittaa näitä mediaalisia hypotalamuksen alueita, mikä aiheuttaa kontrolloimatonta ruokahalua ja nopeaa painon nousua.

Obesiteetin kehittymiseen vaikuttaa myös lisääntynyt päiväväsymys, joka johtuu seerumin laskeneesta melatoniinitasosta (Muller 2008). Tämä puolestaan johtuu siitä, että hypotalamus on vaurioitunut niin, ettei se pysty säätelemään melatoniinierityksen rytmiä.

2.3.3.2 Hoidon vaikutus mielenterveyteen

Kraniofaryngeooman leikkaushoito voi vaurioittaa hypotalamuksen lisäksi aivojen etulohkoa (Garrè & Cama 2007). Vaurio aiheuttaa turhautumista, vihaa, emotionaalista epätasapainoa ja kognitiivisia ongelmia. Hypotalamuksen vaurio voi obesiteetin lisäksi aiheuttaa käytöshäiriöitä. Nämä kaikki laskevat elämänlaatua huomattavasti.

2.3.4. Ennuste

Kraniofaryngeooman koko, hypotalamuksen liittyminen oirekuvaan ja ylipaino vaikuttavat sairauden ennusteeseen (Hoffmann ym. 2015). Jos kasvain vaikuttaa hypotalamukseen aiheuttaen oireita, se on suuri riskitekijä elämänlaadun ja taudin pitkäaikaisennusteen heikentymiselle. Oireiden kesto ennen hoitoon hakeutumista ei korreloi tuumorin kokoon, sillä potilailla voi olla suuri tuumori lyhyellä oirejaksolla tai pieni tuumori pitkällä oirejaksolla.

Kraniofaryngeooman ennuste on hyvä; 5- ja 10-vuotisennuste on yli 90% (Hoffmann ym. 2015). Selviytyjät kärsivät kuitenkin pitkäaikaisesta sairastavuudesta, joka laskee

elämänlaatua. Yleisin elämänlaatua laskeva tekijä on obesiteetti (Daubenbüchel ym. 2015). Se johtuu hypotalamuksen vaurioista, joka johtaa metabolian hidastumiseen, autonomiseen epätasapainoon, hormonipuutoksiin, liikunnan vähenemiseen ja unettomuuteen. Vaurio voi johtua kasvaimen infiltraatiosta tai hoidosta. On huomattu, että potilaan obesiteetin aste korreloi hypotalamuksen vaurion laajuuden ja asteen kanssa.

Vielä ei ole selvää, miten potilaan ikä ja sukupuoli diagnoosihetkellä vaikuttaisi taudin ennusteeseen (Daubenbüchel ym. 2015). Kraniofaryngeoomapotilaiden kuolleisuus on 3-5 kertaa suurempi verrattuna muuhun väestöön. Tämä johtuu itse kasvaimesta tai siihen liittyvistä hoidoista, jotka aiheuttavat hypotalamuksen toiminnan laskua, hormonipuutoksia ja aivosuonten tauteja, kuten aivoinfarkteja. Kraniofaryngeoomapotilailla luuntiheys voi laskea, ja heillä on muuta väestöä useammin kardiovaskulaarisairauksia ja rasvamaksa.

Kasvaimen uusiutumisennusteeseen vaikuttaa sen koko, sijainti, täydellisen kirurgisen poiston onnistuminen, lapsen ikä ja kasvaimen infiltroiminen hypotalamukseen (Garrè & Cama 2007). Ennustetta huonontaa, jos lapsen ikä on alle 5v, kasvain on kasvanut hypotalamukseen, sen suuri koko ja vaikea sijainti.

2.4. Langerhansin histiosytoosi

Langerhansin histiosytoosi on harvinainen histiosyyttinen häiriö, jonka etiologia ja patogeneesi ovat vielä epäselviä (Huo ym. 2016, Vaiani ym. 2017). Kyseessä on hyvänlaatuinen tauti, jonka taustalla on epäkypsien dendriittisolujen klooninen proliferaatio. Proinflammatorisilla sytokiineilla ja kemokiineilla on osansa taudin kehittämisessä (Vaiani ym. 2017). Joillakin potilailla taustalla on todettu olevan onkogeeninen mutaatio BRAF- geenissä. Langerhansin histiosytoosi voi ilmentyä missä iässä tahansa, mutta tyypillisesti se ilmaantuu lapsilla (Huo ym. 2016). Histiosytoosi voi olla missä elimessä tahansa ja se voi olla systeeminen tai paikallinen. Yleisemmin se esiintyy luustossa (80%), ihossa (33%) ja aivolisäkkeessä (25%) (Vaiani ym. 2017).

2.4.1. Oireet ja diagnostiikka

Yleisin ensioire on diabetes insipidus ja sen tiedetään olevan riskitekijänä tulevaisuudessa muille aivolisäkkeen etulohkon hormonipuutoksille. Muita oireita ovat hypotalamuksen

toiminnan häiriö, aivopaineen nousu ja aivohermohalvaukset (Huo ym. 2016). Kun tauti etenee, tulee yleensä myös aivolisäkkeen etulohkon erittämien hormonien puutoksia.

MRI-kuvassa on nähtävissä yleensä aivolisäkkeen varren paksuuntumista (Huo ym. 2016). Sen perusteella ei voida tehdä diagnoosia, sillä histiosytoosia voi olla vaikea erottaa muista aivolisäkkeen varren kasvaimista. Oikeaa diagnoosia varten tulee ottaa kasvaimesta biopsia. Aivolisäkkeen varren paksuuntuman lisäksi voidaan nähdä neurodegeneratiivisia signaali muutoksia, jotka liittyvät osalla potilaista neuropsykologisiin häiriöihin (Fahrner ym. 2012). Neurodegeneratiivisia oireita ovat ataksia, dysartria, vakava päänsärky, epänormaalit refleksit, nystagmus, hemipareesi, älykkyysosamäärän lasku, käytös- ja unihäiriöt. On epäselvää miten neurodegeneratiivisia muutoksia syntyy. On ajateltu, että kasvaimesta voi päästä soluja vaeltamaan aivokudokseen perivaskulaarisesti.

2.4.2. Hoito ja ennuste

Langerhansin histiosytoosin hoitovaihtoehtoina ovat konservatiivinen (kemo- ja radioterapia) tai kirurginen hoito. Hoitolinjan valinta riippuu kasvaimen koosta, sijainnista, lukumäärästä ja oireista (Huo ym. 2016). Radioterapiaa ei enää suositella hoidoksi sen riskin vuoksi aiheuttaa maligni tuumori (Haupt ym. 2013). 5-vuotiseloönjäämisennuste on 88%. Unifokaalisella muutoksella on erittäin hyvä ennuste (99%). Se voi parantua spontaanistikin tai vaatia vain hyvin minimaalisen hoidon (Huo ym. 2016).

2.5. Teratooma

Teratoomat kuuluvat itusolukasvaimiin ja ne voivat olla maligneja kasvaimia, jolloin niitä kutsutaan maligneiksi teratoomiksi (Louis ym. 2007). Lasten keskushermoston kasvaimista 3% on itusolukasvaimia. Malignien teratoomien osuus kasvaa murrosikäisten keskuudessa. Yleensä itusolukasvaimet sijaitsevat sukupuolirauhasissa, mutta niitä on myös keskushermostossa. Siellä ne sijaitsevat yleensä suprasellaarisesti tai käpylisäkkeen alueella. Niiden ilmaantumishuippu on 10-12-vuotiailla ja suurin osa sairastuu ennen 20-vuoden ikää (Echevarria ym. 2008). Teratoomat muodostuvat kolmesta eri sikiökaulisesta itusolukerroksesta, jolloin niissä on rasvaa, pehmytkudosta ja kalsifikaatioita (Spampinato & Castillo 2005).

2.5.1. Oireet ja hoito

Teratooma voi aiheuttaa muiden aivokasvainten tapaan aivopaineen nousun, mikä oireilee päänsärkynä, kaksoiskuvina ja pahoinvointina. Lisäksi oirekuvassa voi olla mukana aivolisäkkeen vajaatoimintaa, diabetes insipiduksen oireita sekä Parinaud'n ilmiö eli kyvyttömyys suunnata katsetta ylös (Metso ym. 2017). Pääsääntöisesti hoitona käytetään solunsalpaajalääkitystä ja sädehoitoa (Echevarria ym. 2008).

2.6. Astrozytoma

Astrozytomat kuuluvat glioomiin, jotka ovat aivojen tukisolujen kasvaimia. Lapsilla noin 70% gliomista ovat matalan pahanlaatuisuusasteen (WHO grade 1-2) aivokasvaimia. Lapsilla pilosyyttinen astrozytoma on yksi yleisimmistä gliomista diffuusin astrozytoman lisäksi (Wisoff ym. 2011). Pilosyyttinen astrozytoma ilmaantuu yleensä seitsemän vuoden iässä (Nordfors ym. 2013). Astrozytoma voi sijaita aivoissa useammassa eri paikassa (Wisoff ym. 2011).

2.6.1. Oireet, hoito ja ennuste

Astrozytomapotilailla yleisimmät ensioireet ovat neurologiset oireet ja korkea BMI (Taylor ym. 2012). Hitaasti kasvavien gliomien oireet voivat olla pitkään vähäisiä, jolloin niiden diagnoosi saattaa viivästyä (Metso ym. 2017).

Pilosyyttisen astrozytoman hoidoksi suositellaan totaalista kirurgista poistoa. Tarvittaessa leikkauksen jälkeen voidaan antaa vielä postoperatiivista adjuvanttisädehoitoa ja kemoterapiaa (Wisoff ym. 2011).

Glioman eloonjäämisennuste kahdeksan vuoden seurannassa on yli 95%. Tauti uusiutuu melkein puolella potilaista, joilla leikkauksesta huolimatta on jäännöskasvain (Wisoff ym. 2011).

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tässä tutkimustyössä kartoitettiin OYS:n Lasten ja nuorten endokrinologian poliklinikan aivolisäkkeen toimintaan vaikuttavien aivokasvainten diagnostiikkaa, oireita, hoitoa, hoidon vaikutusta aivolisäkkeen toimintahäiriöihin ja tätä kautta sen vaikutusta lapsen kasvuun ja kehitykseen. Tutkielmassa selvitettiin seurantakäyntien avulla, miten aivokasvain ja sen hoito vaikutti lapsen terveyteen aikuisikään saakka.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA –MENETELMÄT

Tutkimusaineiston muodostivat OYS:n Lasten ja nuorten endokrinologian poliklinikalla vuosina 1984-2016 hoidossa olleet alle 18-vuotiaat aivolisäkkeen hormonitoimintaan vaikuttavan aivokasvaimen sairastaneet potilaat. Tutkimuksessa oli yhteensä 14 potilasta, joista kahdeksalla oli kraniofaryngeooma, neljällä Langerhansin histiosytoosikasvain, yhdellä maligni teratooma ja yhdellä pilosyyttinen astrozytoma.

Tutkimuksessa kerättiin seurantakäynneiltä ikä diagnoosihetkellä, ensioireet, ikä ensioireiden ilmaantuessa, hoitoon hakeutumisviive, pään kuvantamislöydös, kasvaimen hoito, lääkehoito, paino (isoBMI), pituuskasvu (SD), luustoikäröntgen tulokset ja veren hormonipitoisuuksien laboratorioarvot; S-TSH, S-kortisoli, S-IGF-1, P-ACTH, S-FSH, S-LH, S-estrogeni ja S-testosteroni. Seurantakäynneistä tutkimukseen otettiin yksi käynti ennen kasvaimen hoitoa, kuusi kuukautta, 12 kuukautta, 24 kuukautta ja 36 kuukautta hoidon jälkeen. Lisäksi otettiin yksi käynti 18- vuotta täyttäneiltä aikuispuolen seurannasta. Kaikilta seurantakäynneiltä ei kaikilta potilailta saatu tuloksia, sillä osa heistä oli hoidettu ennen OYS:aan hoitoon tuloa muualla tai he muuttivat toisen sairaanhoitopiiriin kesken hoidon.

Tulosten tarkastelussa on käytetty kraniofaryngeoomapotilaista lyhenteitä K1-8, histiosytoosipotilaista lyhenteitä H1-4, astrozytoomapotilaasta lyhennettä A ja teratoomapotilaasta lyhennettä T.

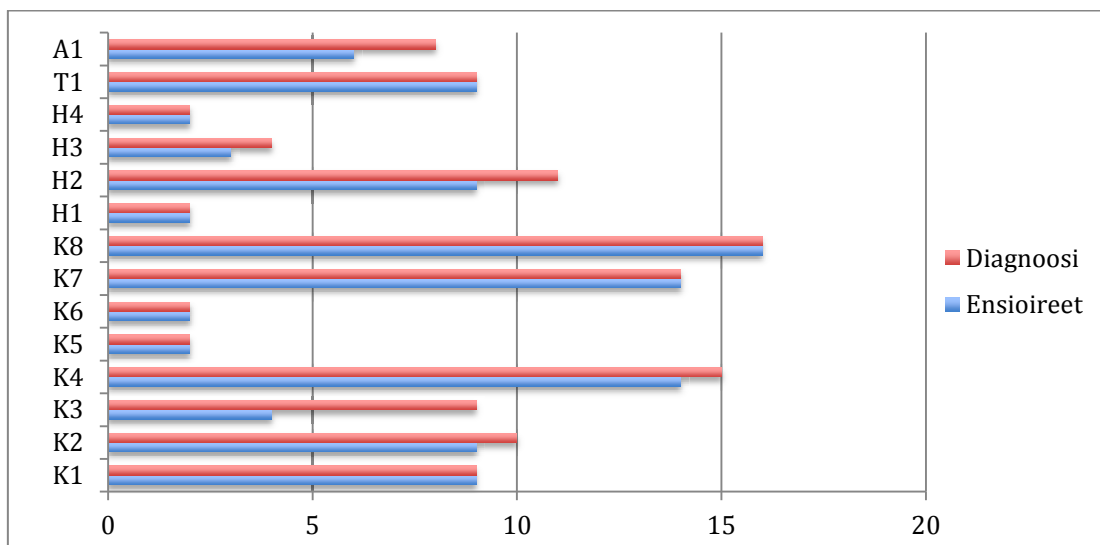
Tutkimustietojen tilastollinen käsittely: Potilastiedoista poimitut mittaustulokset sekä diagnoosit kerättiin Excel-taulukkolaskenta-ohjelmaan, ja edelleen SPSS 23-

tietojenkäsittelyohjelmaan (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences). Mittaustiedoista poistettiin analyysivaiheessa henkilötunnistiedot. Aineistoa käsiteltiin PPSHP:n lupakäytännön mukaisesti. Mittaustuloksille laskettiin keskiarvot, mediaanit, keskihajonnat (SD, standard deviation), minimum- ja maximum-arvot. Tulokset taulukoitiin. Kuviot tehtiin Excel-ohjelmalla.

5. TULOKSET

5.1. Aineistoa kuvaavat muuttujat

Tässä potilasasiakirjoihin perustuvassa tutkimuksessa oli 14 potilasta, jotka olivat olleet OYS:ssa lasten ja nuorten endokrinologian poliklinikalla hoidossa aivolisäkkeen vajaatoimintaan johtaneen kasvaimen vuoksi vuosina 1984-2016. Potilaista kahdeksalla oli kraniofaryngeooma (57%), neljällä Langerhansin histiosytoosi (29%), yhdellä pilosyyttinen astrozytoma (7%) ja yhdellä maligni teratooma (7%). Tutkimusaineistossa oli hieman enemmän tyttöjä kuin poikia: 9/14 (64%) tyttöä ja 5/14 (36%) poikaa. Potilaiden iän keskiarvo diagnoosihetkellä oli 8,1 vuotta (mediaani 9,0, SD±5,0, min 2, max 16) (kuvio 1, taulukko 1) ja iän keskiarvo ensioireiden ilmaantuessa oli 6,9±5,2 vuotta (mediaani 6,50, SD±5,2, min 2, max 16) (kuvio 1, taulukko 1).



Kuvio 1. Ikä ensioireiden ilmaantuessa ja diagnoosihetkellä kasvainten mukaan. K= kraniofaryngeooma, H=histiosytoosi. T=teratooma ja A=astrozytoma

Taulukko 1. Kasvaimet potilaan sukupuolen, diagnostiikan ja hoidon mukaan.

	Kraniofaryngeooma N=8	Histiosytoosi N=4	Astrozytoma N=1	Teratoma N=1
Sukupuoli, lkm (%)				
• Tyttö	7 (50)	1 (7)		1 (7)
• Poika	1 (7)	3 (21)	1 (7)	
Diagnoosi-ikä, ka, vuotta (%)	9,6 (57)	4,8 (29)	8,0 (7)	9,0 (7)
Ensioireikä, ka, vuotta (%)	8,8 (50)	4,0 (21)	6,0 (14)	9,0 (7)
Hoitoviive, ka, vrk (%)	340 (57)	405 (21)	730 (7)	730 (7)
Kuvantamislöydös, kpl (%)				
• Suprasellaarinen, kystinen, kalkkinen tuumori	7 (50)			
• Hypofyysin varren tuumori		3 (21)		
• Suprasellaarinen tuumori			1 (7)	1 (7)
Hoido, kpl (%)				
• Leikkaus	8 (57)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
• Sytostaatti		2 (14)		
Uusintahoido, kpl (%)				
• Uusintaleikkaus	1 (7)		1 (7)	
• Sädehoito				1 (7)
• Sytostaatti		2 (14)	1 (7)	1 (7)
• Gammaveitsi, isotooppihoito	2 (14)			
• Kantasolusiirre				1 (7)
Lääkehoito, kpl (%)				
• Desmopressiini	8 (57)	4 (29)	1 (7)	1 (7)
• Hydrokortisoni	8 (57)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
• Tyroksiini	7 (50)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
• Sukupuolihormoni	7 (50)	2 (14)		1 (7)
• Kasvuhormoni	5 (36)	3 (21)	1 (7)	1 (7)

5.2. Ensioireet

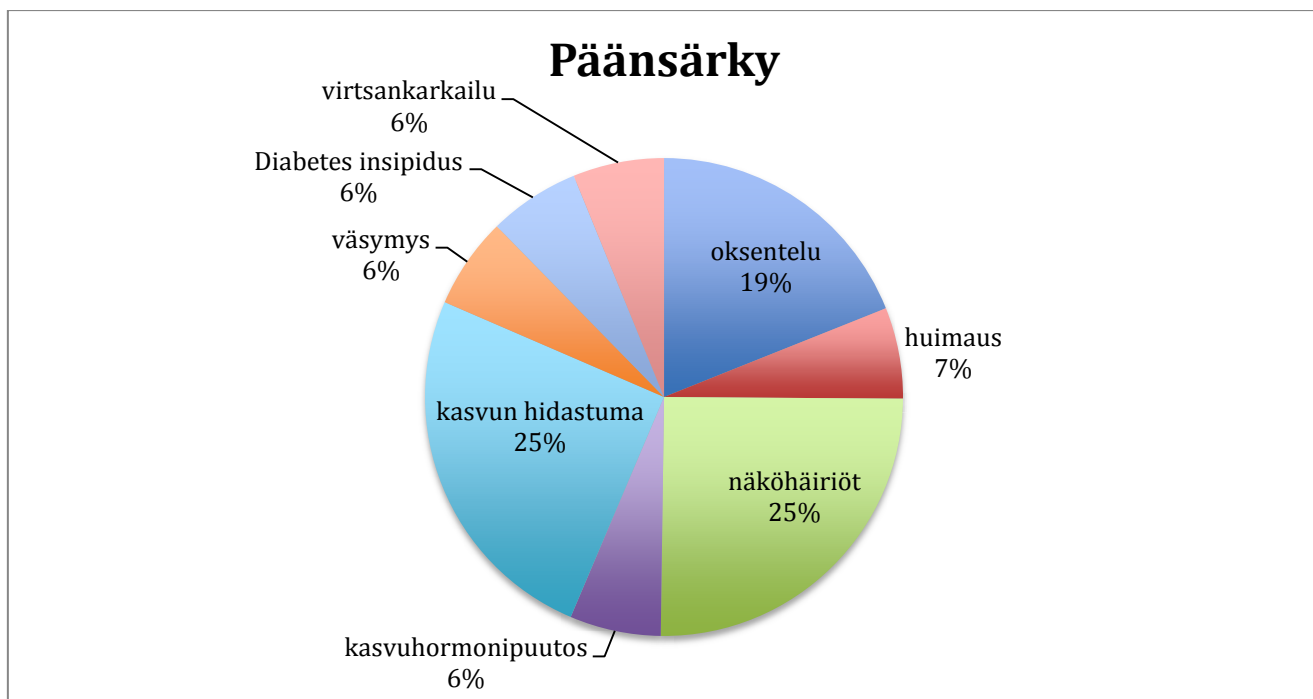
Kaikilla potilailla oli ensioireita, joiden vuoksi he tulivat hoitoon, paitsi yksi potilas oli oireeton 1/14 (7 %) (K6) (taulukko 2). Hän sairasti tyypin 1 tyrosinemiaa ja häneltä löydettiin sattumalta sivulöydöksenä pään MRI-kuvassa kraniofaryngioomaepäily, joka myöhemmin vahvistui kraniofaryngeoomaksi. Potilailla oli hoitoon hakeutuessa ensioireina päänsärky, näköhäiriöt, oksentelu, huimaus, väsymys, diabetes insipidus-oireita, virtsankarkailua, kasvun hidastumaa ja aivolisäkkeen hormonipuutoksia.

Päänsärky (8/14, 57 %) ja kasvunhidastuma (7/14, 50 %) olivat yleisimmät ensioireet (taulukko 2). Yleisimmät samanaikaiset oireet hoitoon hakeutuessa olivat päänsärky ja kasvunhidastuma 5/14 (36 %) tai päänsärky, näköhäiriöt ja oksentelu 3/14 (21 %) (kuva 2). Kaikilla oireisilla kraniofaryngeoomapotilailla oli ensioireena jokin neurologinen oire (päänsärky, oksentelu, näköhäiriö) (taulukko 2). Histiosytoosipotilailla puolestaan kyllään ei ollut näitä oireita.

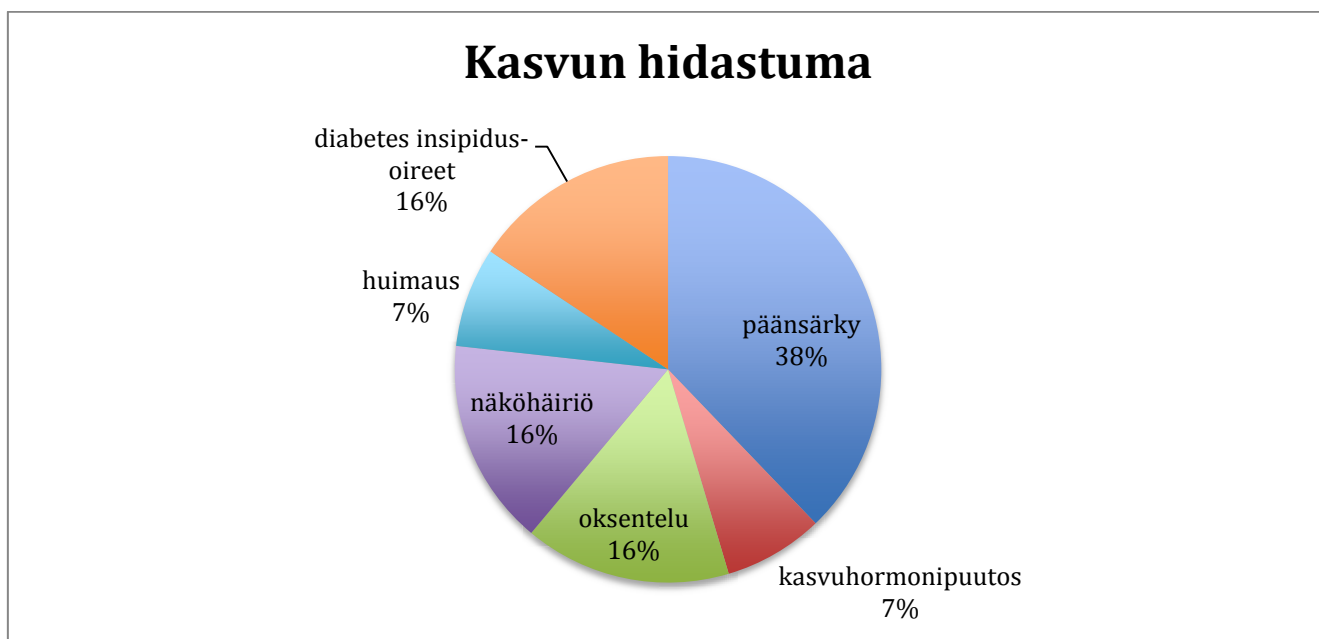
Taulukko 2. Potilaiden ensioireet hoitoon hakeutuessa kasvaimesta riippuen.

Ensioireet	Kraniofaryngee oma lkm (%), N=8	Histiosytoosi lkm (%), N=4	Astrocytooma lkm (%), N=1	Teratooma lkm(%), N=1
Päänsärky	6 (75)	0	1 (100)	1 (100)
Näköhäiriöt	4 (50)	0	0	0
Oksentelu	3 (38)	0	0	0
Huimaus	1(12,5)	0	0	0
Diabetes insipidus	0	4 (100)	0	1 (100)
Kasvun hidastuma	4(50)	1 (25)	1 (100)	1 (100)
Virtsankarkailu	1 (12,5)	0	0	0
Aivolisäkkeen hormonivajaus*	1 (12,5)	0	0	0
Väsymys	0	1 (25)	1 (100)	0
Oireeton	1 (12,5)	0	0	0

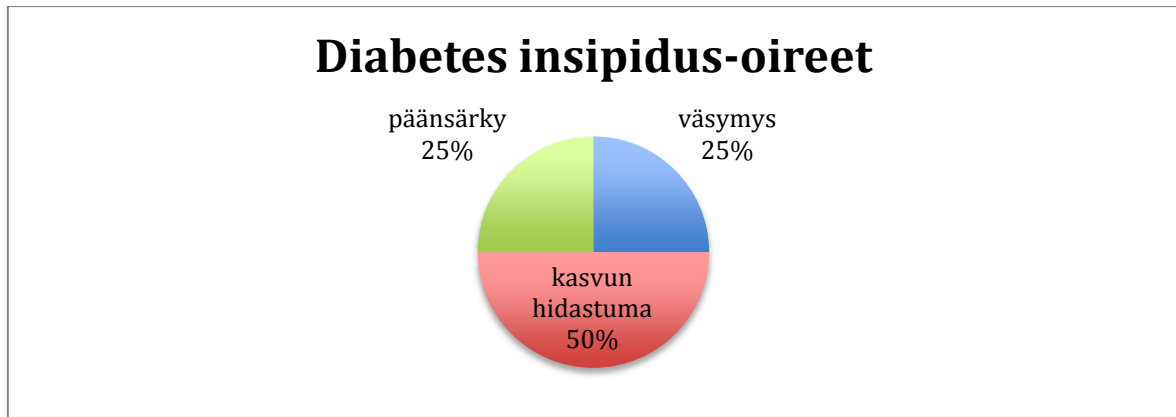
*kasvuhormoni



Kuvio 2. Päänsäryn kanssa samanaikaiset ensioireet diagnoosivaiheessa.



Kuvio 3. Kasvun hidastuman kanssa samanaikaiset ensioireet diagnoosivaiheessa.



Kuvio 4. Diabetes insipidus- oireiden kanssa samanaikaiset ensioireet diagnoosivaiheessa.

5.3. Hoitoon hakeutumisviive

Viive potilaiden ensioireiden ilmaantumisesta diagnoosihetkeen oli keskiarvoltaan 450vrk eli 1,3 vuotta (N=12, SD±2,0, mediaani 1,3 vuotta, min 14vrk, max 5v) (taulukko 1). Yhden potilaan (H4) tietoja viiveestä ei ollut käytettävissä, sillä hän oli ollut hoidossa OYS:n ulkopuolella diagnoosihetkellä ja yhden potilaan kasvain oli sattumalöydös (K6). Potilaiden, joilla oli ensioireena jokin neurologinen oire (päänsärky, oksentelu, näköhäiriö), hoitoon hakeutumisviive oli 505vrk ja potilaiden, joilla ei ollut neurologisia oireita oli 341vrk.

Lyhin ja pisin viive oli kraniofaryngeoomapotilailla. Lyhin oli 4vrk (K5) ja pisin 1825vrk eli 5v (K3). Heillä molemmilla ensioireena oli neurologinen oire, mutta pidemmän viiveen potilaalla oli lisäksi kasvun hidastumaoire. Hänellä neurologiset oireet olivat vuosia poissa, sillä hänelle oli tehty ensioireena olleen päänsärlyn vuoksi MRI- kuvantaminen, jonka perusteella oli jääty seuraamaan suprasellaarista kalkkeumaa ja annettu kortisonihoito. Myöhemmin neurologiset oireet olivat tulleet takaisin ja potilas hakeutunut hoitoon, jossa aiemmin todettu aivomuutos oli kasvanut ja johti jatkotoimenpiteisiin.

Hoitoon hakeutumisviiveen keskiarvo oli matalin kaksi vuotiailla (N=2) ollen 22vrk (neurologiset ja diabetes insipidus- oireet). Kolme vuotiaalla (N=1) se oli 90vrk, neljä vuotiaalla (N=1) 1825vrk, kuusi vuotiaalla (N=1) 730vrk, yhdeksän vuotiaalla (N=4) 505vrk, 14- vuotiaalla (N=2) 258vrk ja 16- vuotiaalla (N=1) 180vrk. Iällä ei siis ole korrelaatiota hoitoon hakeutumisviiveeseen.

5.4. Kuvantamislöydökset

Potilaista 7/14 (50%) CT- tai MRI- kuvantamisella todettiin suprasellulaarinen, kystinen ja kalkkinen tuumori (taulukko 1). Näistä kaikilla myöhemmin diagnosoitiin leikkauksen jälkeen leikkeen patologisessa tutkimuksessa kraniofaryngeooma. 3/14 (21 %) potilaista todettiin hypofyysin varren tuumori ja heistä kaikilla diagnosoitiin myöhemmin leikkauksen jälkeen leikkeen patologisessa tutkimuksessa Langerhansin histiosytoosi. Sellan ja pään magneettikuvissa 2/14 (14%) nähtiin suprasellaarinen tuumori ja heistä toisella todettiin maligni teratooma ja toisella pilosyyttinen astrozytoma. Potilaista 2/14 (14%) ei ollut tietoa ensivaiheen pään ja sellankuvantamislöydöksestä.

5.5. Hoito

Potilaista 12/14 (86%) leikattiin ja heistä 10/12 (80%) leikattiin transkraniaalisesti (taulukko 1). Kahdesta (K2, H1) ei ollut tietoja leikkaustavasta, sillä heidät oli hoidettu OYS:n ulkopuolella. Sytostaattihoitoa ensilinjan hoitona saivat 2/14 (14 %) potilaista. Heillä oli diagnosoitu Langerhansin histiosytoosi. Puolet kaikista potilaista saivat jatkohoitoja, jotka olivat uusintaleikkaus, sytostaatit, sädehoito, kantasolusiirre ja Tukholman Karoliinisessa yliopistosairaalassa gammaveitsi- ja isotooppihoito.

5.5.1. Hormonipuutokset ja niiden lääkehoito

Vain yhdellä potilaalla (K2) oli todettu aivolisäkkeen hormonipuutos ennen diagnoosihetkeä (taulukko 1 ja taulukko 2). Se oli kasvuhormonipuutos kraniofaryngeoomapotilaalla. Jokaisella potilaalla kehittyi vähintään yhden aivolisäkkeen hormonin puutos ja 8/14 (57 %) potilaalla kehittyi hoitojen myötä kaikkien aivolisäkkeen hormonipuutokset; ACTH, TSH, gonadotropiinit, kasvuhormoni ja ADH. ADH:n erityksen häiriöistä aiheutuva diabetes insipidus oli yleisin hormonipuutos, joka kehittyi hoitojen aikana kaikilla potilailla. Seuraavaksi yleisin oli ACTH:n puutos (12/14, 86 %) ja sitten TSH:n puutos (11/14, 79 %). Kasvuhormoni- (10/14, 71 %) ja gonadotropiinipuutoksia (9/14, 64 %) oli vähiten.

Hormonierityksen puutoksia hoidettiin hormonikorvauslääkehoidoilla; desmopressiini ADH:n puutokseen, hydrokortisoni ACTH:n puutokseen, tyroksiini TSH:n puutokseen,

sukupuolihormonikorvaushoito gonadotropiinin puutokseen ja kasvuhormonikorvaushoito kasvuhormonin puutokseen (taulukko 1).

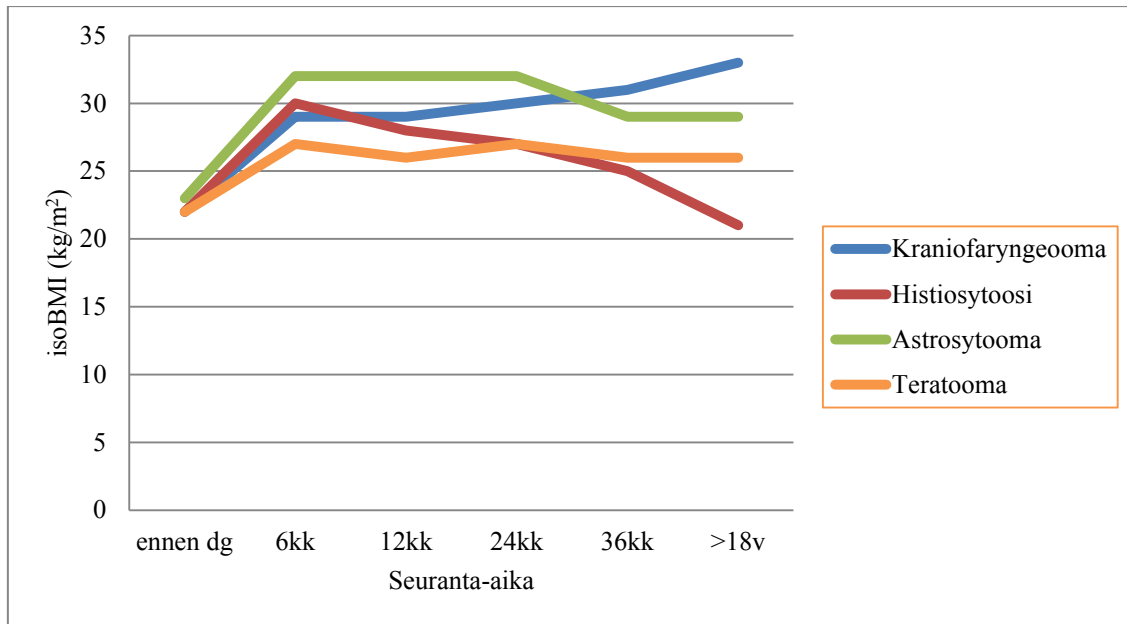
5.6. Painoindeksi

Painoindeksin keskiarvo potilailla kasvaimesta riippumatta ennen hoitoa oli 22,2 (N=11, SD±4,0, mediaani 22,3, min 16,4 ja max 30,6). Seuranta- ajalla se oli noususuuntainen (taulukko 3, kuvio 5).

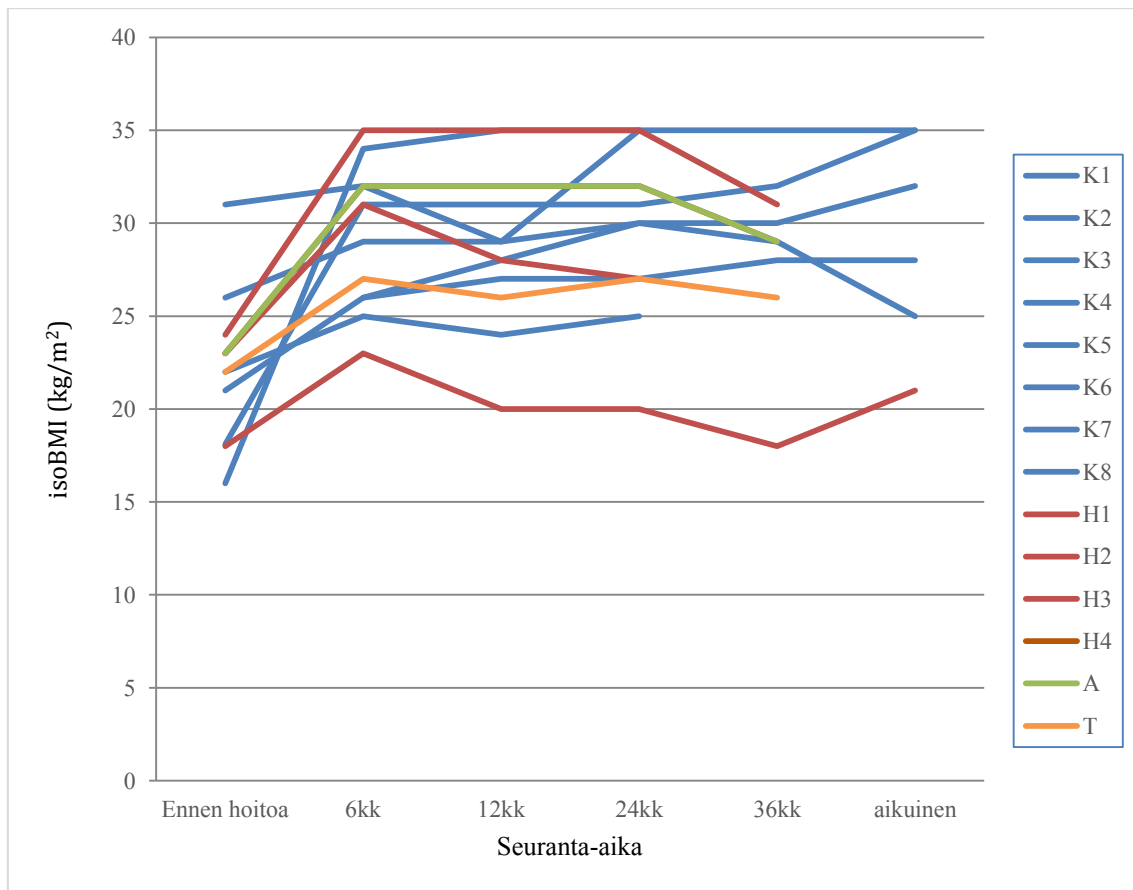
Kasvaintyyppien keskiarvojen välillä ei painoindekseissä ollut eroja ennen hoitoa (taulukko 3, kuvio 5). Kaikilla kasvaintyypeillä painoindeksi nousi kuuden kuukauden kuluttua hoidosta. Sen jälkeen kraniofaryngeoomapotilailla se nousi jatkuvasti seurantakäynneillä, mutta histiosytoosipotilailla se puolestaan oli laskusuuntainen. Viimeisimmällä seurantakäynnillä alle 18-vuotiaan (36kk hoidosta), suurin painoindeksi oli kraniofaryngeoomapotilailla 35kg/m² (K4) ja pienin histiosytoosipotilailla 18kg/m² (H1). Teratooma- ja astrozytöomapotilailla kuuden kuukauden nousun jälkeen painoindeksissä ei ollut suuria muutoksia.

Tarkasteltaessa yksittäisiä kasvaimia nähdään BMI- arvossa kasvaintyyppien välillä enemmän vaihtelua (taulukko 3, kuvio 6). Alhaisin ja korkein BMI ennen hoitoa oli kraniofaryngeoomapotilailla (K5 BMI 16kg/m² ja K4 BMI 31kg/m²). Kraniofaryngeoomapotilaalla, jolla BMI oli ennen hoitoa 16, ensioireet olivat näköhäiriöt ja päänsärky. Hänellä viive hoitoon hakeutumisessa ensioireiden ilmaantumisesta oli 14vrk, kun kraniofaryngeoomapotilaiden keskiarvo viiveelle oli 340vrk (taulukko 1). Hänellä oli suurin muutos painoindeksissä seuranta-ajalla (BMI 16-35 kg/m²).

Potilaalla puolestaan, jonka BMI oli ennen hoitoa 31 kg/m², ensioireina oli päänsärky, näköhäiriöt, oksentelu, virtsankarkailu ja kasvun hidastuma. Hänellä viive hoitoon hakeutumisessa ensioireista oli yksi vuosi. Vuoden aikana ensimmäiset oireet olivat päänsärky ja oksentelu, jotka jäivät muutamassa kuukaudessa pois. Puolen vuoden jälkeen hän hakeutui silmälääkäriin näön huonontumisen vuoksi, joka oli jatkunut kaksi kuukautta. Silmälääkäri lähetti potilaan päivystyksellisesti jatkotutkimuksiin molemmien puoleisen staasipapillan, bitemporaalinen näkökenttäpuutoksen ja sekatyypinen värinäköhäiriö vuoksi.



Kuvio 5. IsoBMI:n keskiarvot kasvaintyyppin mukaan seuranta-ajalta.



Kuvio 6. IsoBMI:t jokaisen kasvaimen mukaan seuranta-ajalta. K=kraniofaryngeooma, H=histiosytoosi, A=astrozytoma, T=teratoma.

Taulukko 3. Kasvaintyyppien mukaan isoBMI:n (kg/m^2) keskiarvot seuranta-ajalta.

		ennen	12kk	24kk	36kk	aikuinen
kasvain		hoitoa	6kk hoidosta	hoidosta	hoidosta	
Astrosytooma	N	1	1	1	1	
	Keskiarvo	22,9	32,0	32,0	32,0	29,0
	SD
	Mediaani	22,9	32,0	32,0	32,0	29,0
	Minimi	22,9	32	32	32	29
	Maksimi	22,9	32	32	32	29
histiosytoosi	N	3	3	3	3	2
	Keskiarvo	21,7	29,7	27,7	27,3	24,5
	SD	3,0	6,1	7,5	7,5	9,2
	Mediaani	22,9	31,0	28,0	27,0	24,5
	Minimi	18,3	23	20	20	18
	Maksimi	24,0	35	35	35	31
Kraniofaryngeooma	N	6	7	7	7	5
	Keskiarvo	22,3	29,0	29,0	30,4	30,8
	SD	5,2	3,5	3,4	3,7	2,8
	Mediaani	21,3	29,0	29,0	30,0	30,0
	Minimi	16,4	25	24	25	28
	Maksimi	30,6	34	35	35	35
Teratooma	N	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	22,3	27,0	26,0	27,0	26,0
	SD
	Mediaani	22,3	27,0	26,0	27,0	26,0
	Minimi	22,3	27	26	27	26
	Maksimi	22,3	27	26	27	26
Kaikki	N	11	12	12	12	9
	Keskiarvo	22,2	29,3	28,7	29,5	28,7
	SD	4,0	3,8	4,3	4,6	4,7
	Mediaani	22,3	30,0	28,5	30,0	29,0
	Minimi	16,4	23	20	20	18
	Maksimi	30,6	35	35	35	35

Taulukko 4. IsoBMI:n (kg/m^2) keskiarvot seuranta- ajalta viiveestä riippuen.

viive (vrk)		ennen	6kk	12kk	24kk	36kk	aikuinen
		hoitoa					
0	N		1	1	1	1	1
	Keskiarvo		26	28	30	29	25
14	N	1	1	1	1		
	Keskiarvo	16	34	35	35		
15	N	1	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	18	31	31	31	32	35
30	N	1	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	18	23,00	20	20	18	21
90	N	1	1	1	1	1	
	Keskiarvo	24	35	35	35	31	
150	N	1	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	21	26	27	27	28	28
180	N	1	1	1	1		
	Keskiarvo	22	25	24	25		
356	N	1	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	31	32	29	35	35	35
730	N	2	2	2	2	2	
	Keskiarvo	23	30	30	30	28	
1095	N	1	1	1	1		
	Keskiarvo	23	31	28	27		
1825	N	1	1	1	1	1	1
	Keskiarvo	26	29	29	30	30	32
Kaikki	N	11	12	12	12	9	6
	Keskiarvo	22	29	29	30	29	29

5.7. Pituuskasvu

Pituuden keskiarvo kaikilla kasvaimesta riippumatta ennen hoitoa oli -1,2 (N=12, SD±1,3 median -0,9, min -2,9, max 0,6,) ja se muuttui seuranta-aikana kasvukäyrällä positiivisemmaksi ollen aikuisiässä positiivisen puolella (taulukko 7).

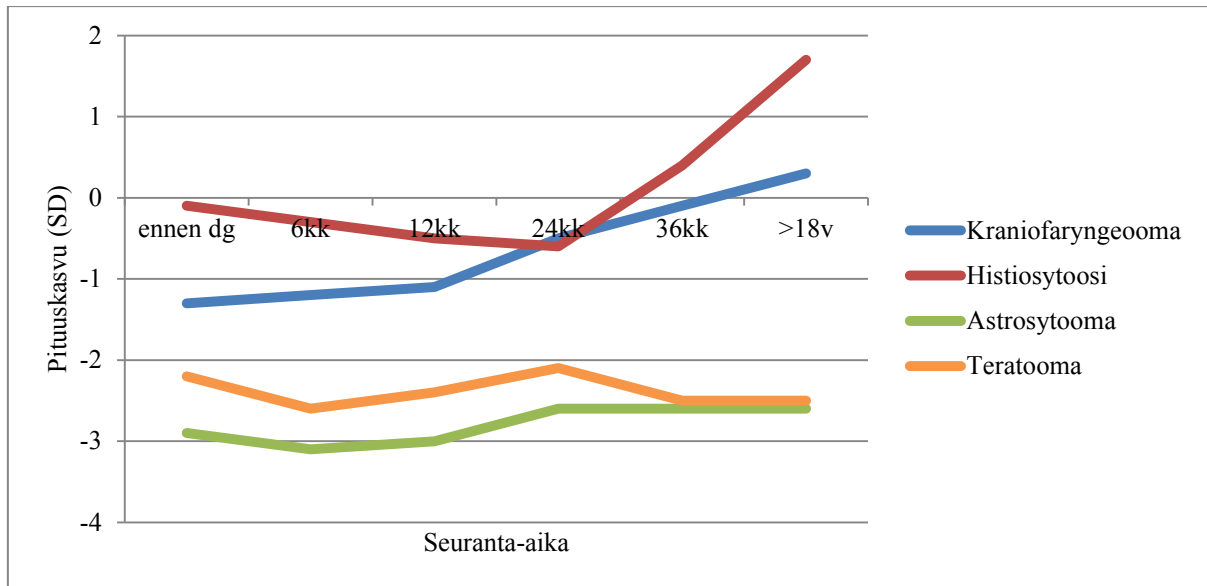
Kaikilla kasvainryhmillä pituuskasvu ennen hoitoa oli SD-käyrällä negatiivisen puolella (kuvio 7,taulukko 7). Matalin SD-arvot oli astrosytoomapotilaalla (-2,9SD). Hänellä ensioireet olivat kasvunhidastuma, jonka jälkeen päänsärky ja väsymys. Hoitoon hakeutumisviive oli 2 vuotta.

Hoidon jälkeen kraniofaryngeoomapotilailla pituuskasvu kasvukäyrällä oli noususuuntaista, kun taas histiosytoosipotilailla laskusuuntaista (kuvio 7). Teratooma- ja astrozytöomapotilaalla pituuskasvu oli koko ajan melko tasaista.

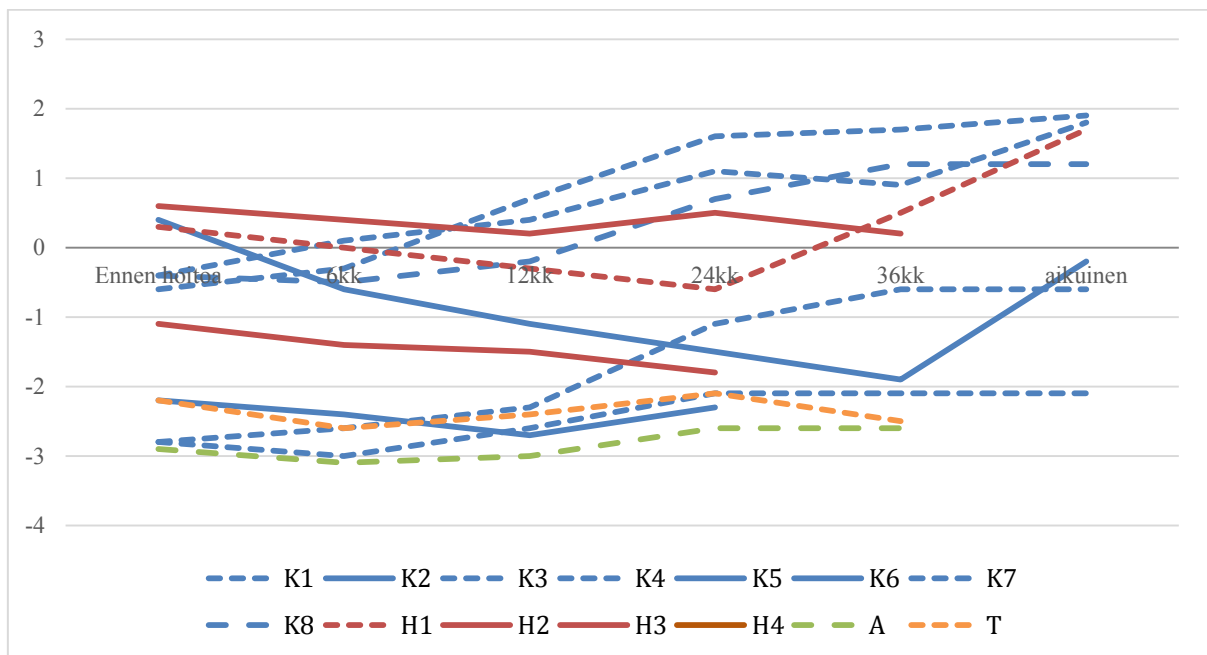
Potilaiden, joilla ensioireena oli pituuskasvun hidastuma (7/14, 50 %), pituuskasvu seuranta-aikana SD-käyrällä muuttui positiivisemmaksi pysyen kuitenkin koko ajan negatiivisena (taulukko 5). Heistä 6/7 (86 %) saivat kasvuhormonihoitoa, mikä selittää osaltaan kasvukäyrien muuttumisen positiivisimmiksi (taulukko 8, kuvio 8). Kasvuhormonihoitoa saamisen myötä 12kk kulutta jokaisen hoitoa saaneen potilaan pituuskasvu SD- käyrällä muuttui positiivisemmaksi. Kahdella potilaalla (2/7, 29 %) se saavutti odotuspituuden tai enemmän. Toinen heistä oli seurannan alusta saakka kasvanut odotuspituuden SD- käyrän yläpuolella (K3). 6/7 (86 %) potilaista BMI nousi 12kk aikana kasvuhormonin aloittamisen myötä.

Potilaiden, joilla ensioireena ei ollut pituuskasvun hidastumaa, pituuskasvu SD-käyrällä muuttui 12kk jälkeen hoidosta negatiivisemmaksi (taulukko 5). Tämän jälkeen kehitys muuttui positiivisemmaksi. 36kk kohdalla ja sen jälkeen arvot olivat positiivisia. Heidän BMI- arvot olivat aluksi noususuuntaiset, mutta 24kk jälkeen muuttuivat laskusuuntaisiksi. Tämä korreloi SD-käyrän muuttuessa samoihin aikoihin positiivisemmaksi. Potilailla, joilla ensioireena oli kasvun hidastumaa, oli suurempi BMI:n kehitys verrattuna muihin potilaisiin.

Pituuskasvuun seuranta-ajalla vaikuttaa osaltaan saatu kasvuhormonihoito. 10/14 (71 %) potilaista saivat kasvuhormonia (taulukko 1, kuvio 8). Heillä oli kasvuhormonierityskokeissa todettu kasvuhormonihormonin puutos. 6/14 (43 %) heistä oli ensioireena kasvun hidastuma. 3/14 (21 %) oli diabetes insipidus- oireet tai päänsärky. Yksi histiosytooma- ja yksi kraniofaryngeoomapotilas oli saanut hoidon ennen OYS:ään hoitoon tuloa, joten heidän hoidon aloitusajankohta eikä mittaustuloksen olleet tiedossa. Tämän vuoksi heitä ei otettu huomioon.



Kuvio 7. Pituuskasvujen (SD) keskiarvot seuranta-aikana kasvaintyyppien mukaan.



Kuvio 8. Pituuskasvu (SD) jokaisen kasvaimen mukaan seuranta-ajalta. Katkoviivalla kuvatut potilaat saivat kasvuhormonihoidon

Taulukko 5. Verrattu pituuskasvua (SD) ja isoBMI:tä (kg/m^2) seuranta-ajalta sen mukaan, oliko ensioireena kasvun hidastumaa.

	ei				kyllä			
	N	Keskiarvo	SD	Mediaani	N	Keskiarvo	SD	Mediaani
Pituus ennen hoitoa	7.0	-0.3	1.0	-0.1	7.0	-2.1	1.0	-2.5
6kk	7.0	-0.5	1.0	-0.3	7.0	-2.2	1.1	-2.6
12kk	7.0	-0.6	1.1	-0.3	7.0	-1.8	1.3	-2.3
24kk	7.0	-0.4	1.4	0.0	7.0	-1.4	1.5	-2.0
36kk	7.0	0.2	1.2	0.5	7.0	-1.2	1.8	-2.1
aikuinen	7.0	1.1	0.9	1.5	7.0	-0.3	2.0	-0.6
isoBMI ennen hoitoa	7.0	19.7	3.1	18.3	7.0	24.3	3.5	22.9
6kk	7.0	29.0	5.0	28.5	7.0	29.5	2.6	30.0
12kk	7.0	28.8	6.0	29.5	7.0	28.5	2.1	28.5
24kk	7.0	29.3	5.9	30.5	7.0	29.7	3.3	28.5
36kk	7.0	27.5	6.5	30.0	7.0	29.6	3.4	29.0
aikuinen	7.0	27.0	7.2	25.0	7.0	31.7	3.5	32.0

Taulukko 6. Pituus (SD) ja BMI (kg/m^2) ennen ja jälkeen kasvuhormonihoitoa aloitusta. KH= kasvuhormonihoito, BMI= painoindeksi (kg/m^2), SD= standardideviaatio.

Kasvain	Ensioireena kasvun hidastuma	Odotuspituus (SD)	Pituus ennen KH (SD)	BMI ennen KH	KH aloitus tuumorin hoidosta (kk)	Pituus 12kk jälkeen KH (SD)	BMI 12kk jälkeen KH
K1	ei	-	-0,4	18	3	+0,4	31
K3	kyllä	-0,7	-0,3	29	6	+1,6	30
K4	kyllä	-0,2	-3	32	7	-2,1	35
K7	kyllä	+0,5	-2,6	35	16	+0,2	31
K8	ei	+0,6	-0,4	22	5	-0,2	24
H1	ei	+1,1	+0,5	18	38	+1,7	21
A	kyllä	-0,1	-2,6	29	38	-	-
T	kyllä	-0,6	-2,5	27	52	-2,1	27

Taulukko 7. Pituuskasvu (SD) kasvainten mukaan seuranta-aikana.

		Pituuskasvu (SD)					
		Ennen					
		hoitoa	6kk	12kk	24kk	36kk	aikuinen
Astrosytooma	N	1	1	1	1	1	
	Keskiarvo	-2,9	-3,1	-3,0	-2,6	-2,6	
	SD	
	Mediaani	-2,9	-3,1	-3,0	-2,6	-2,6	
	Minimi	-2,9	-3,1	-3,0	-2,6	-2,6	
	Maksimi	-2,9	-3,1	-3,0	-2,6	-2,6	
Histiosytoosi	N	3	3	3	3	2	1
	Keskiarvo	-0,1	-0,3	-0,5	-0,6	0,4	1,7
	SD	0,9	0,9	0,9	1,2	0,2	.
	Mediaani	0,3	0,0	-0,3	-0,6	0,4	1,7
	Minimi	-1,1	-1,4	-1,5	-1,8	0,2	1,7
	Maksimi	0,6	0,4	0,2	0,5	0,5	1,7
Kraniofaryngeooma	N	7	7	7	7	6	6
	Keskiarvo	-1,3	-1,3	-1,1	-0,5	-0,1	0,3
	SD	1,3	1,3	1,4	1,6	1,6	1,6
	Mediaani	-0,6	-0,6	-1,1	-1,1	0,2	0,5
	Minimi	-2,8	-3,0	-2,7	-2,3	-2,1	-2,1
	Maksimi	0,4	0,1	0,7	1,6	1,7	1,9
Teratooma	N	1	1	1	1	1	
	Keskiarvo	-2,2	-2,6	-2,4	-2,1	-2,5	
	SD	
	Mediaani	-2,2	-2,6	-2,4	-2,1	-2,5	
	Minimi	-2,2	-2,6	-2,4	-2,1	-2,5	
	Maksimi	-2,2	-2,6	-2,4	-2,1	-2,5	
Kaikki	N	12	12	12	12	10	7
	Keskiarvo	-1,2	-1,3	-1,2	-0,9	-0,5	0,5
	SD	1,3	1,3	1,4	1,5	1,6	1,5
	Mediaani	-,9	-1,0	-1,3	-1,3	-0,2	1,2
	Minimi	-2,9	-3,1	-3,0	-2,6	-2,6	-2,1
	Maksimi	0,6	0,4	0,7	1,6	1,7	1,9

5.8. Luustoikäröntgen

Luustoikäröntgenin seuranta-arvoja oli vähemmän verrattuna pituus- ja painoarvoihin.. Niitä ei enää 18- vuotiailta mitattu. Luustoikäröntgenin keskiarvo ennen hoitoa (-1,0, SD±1,2) ja seurannassa pysyi tasolla -1,0 ottaen huomion kaikki kasvaimet.

6. POHDINTA

Tässä tutkielmassa yleisin ensioire lapsilla, joilta myöhemmin löytyi aivolisäkkeen toimintaa häiritsevä kasvain, oli päänsärky. Se on aikaisempienkin tutkimusten mukaan yleisin ensioire (Hoffmann ym. 2015). Yhdellä kraniofaryngeoomapotilaalla oli ennen diagnoosia todettu kasvuhormonipuutos, joka on tutkimusten mukaan yleisin hormonipuutos diagnoosihetkellä (Müller 2014). Tutkielmassa yleisin ensioireyhdistelmä oli aikaisempien tutkimusten lailla päänsärky ja kasvun hidastuminen (Hoffmann ym. 2015).

Potilailla, jotka hakeutuvat hoitoon neurologisten oireiden vuoksi, on yleensä lyhyempi oirejakso ennen hoitoon hakeutumista verrattuna muista ensioireista kärsiviin potilaisiin (Hoffmann ym. 2015). Tässä tutkielmassa kuitenkin potilaiden, joilla oli ensioireena jokin neurologinen oire (päänsärky, näköhäiriö, huimaus), hoitoon hakeutumisviive oli pidempi muihin verrattuna (505vrk vs 341vrk). Tähän on ehkä vaikuttanut se, että neurologiset oireet eivät olleet kestäneet yhtäjaksoisesti niin kauan, että potilas olisi hakeutunut hoitoon heti tai oire yhdistettiin liittyväksi johonkin muuhun aiheuttajaan kuten silmien huonoon näkökykyyn ja johti silmälasien hankkimiseen pidentäen hoitoon hakeutumista. Toisaalta neurologinen oire kuten päänsärky voi johtua monesta eri syystä, eikä aivokasvainta heti osata epäillä.

Tutkielmassa kuitenkin potilailla, joilla oli lyhin hoitoon hakeutumisviive (14vrk ja 15vrk), oli neurologiset ensioireet ja potilas, jolla oli pisin hoitoon hakeutumisviive oli myös neurologiset ensioireet. Tämä osaltaan selittää neurologisten ensioireiden korkeamman keskiarvon muihin ensioireisiin verrattuna, koska aineisto on hyvin pieni (N=14). Pisimmän hoitoon hakeutumisviiveen potilaalle tuli myöhemmin myös kasvun hidastumaoire. Tämä sopii aikaisempien tutkimuksien tuloksiin, joiden perusteella potilailla, joilla ensioireina on kasvun muutos tai lihominen, oirejakso kestää yleensä kauemmin ennen hoitoon hakeutumista (Hoffmann ym. 2015).

Tiedetään, että lapsilla, joilla oli suurempi BMI kraniofaryngeooman diagnoosihetkellä, on suurempi riski vaikeampaan obesiteettiin myöhemmin (Müller ym. 2004). Tässä tutkimuksessa suurimmat BMI-arvot hoidosta kahden vuoden jälkeen oli kraniofaryngeoomapotilailla. Ennen hoitoa toisen potilaan BMI- arvo oli tutkimusaineiston suurin ja toisen puolestaan pienin. Korkean BMI:n kehittymiseen vaikuttaa myös hypotalamuksen vaurioituminen leikkauksessa, joten pelkästään BMI- arvo ennen hoitoa ei välttämättä ennusta myöhemmin kehittyvän obesiteetin vaikeusastetta. Tämän tutkimuksen mukaan myöskään pitkä hoitoon hakeutumisviive ei ennusta korkeampaa BMI- arvoa seurannassa. Sen sijaan tutkimuksessa kävi ilmi, että neurologiset oireet ja hidastunut pituuskasvu ensioireena voisi ennustaa vaikeamman obesiteetin kehitystä potilailla myöhemmin.

Aivolisäkkeen tai sen läheisyydessä kasvava kasvain voidaan joskus löytää sattumalta tutkittaessa jotain muuta syytä (Metso 2017). Kasvaimen löytymisen myötä osataan myöhemmin mahdollisesti liittää klinisiä ja hormonaalisia oireita yhteen, joihin ei aikaisemmin osattu kiinnittää huomiota. Tässä tutkielmassa yhdellä tyrosinemiaa sairastavalta potilaalta löytyi sattumalöydöksenä kraniofaryngeoomakasvain, mutta hänellä ei ollut aikaisemmin ollut mitään klinisiä tai hormonaalisia oireita. Tämä toisaalta osoittaa sen, että lapsilla aivolisäkkeen läheisyydessä oleva kasvain voi olla mahdollisesti oireeton pitkäänkin ennekuin se aiheuttaa tutkimuksiin johtavia oireita.

Kaikki potilaat ennen hoitoa kasvoivat heidän odotuspituuksien alapuolella, paitsi yksi kraniofaryngeoomapotilas. Hänelle aloitettiin hoitojen jälkeen kasvuhormonihoito. Kaikille ei aloitettu kasvuhormonihoitoa, jos heillä oli vielä riittävästi omaa kasvuhormonieritystä jäljellä hoitojen jälkeen eikä matala kasvuhormonitaso aiheuttanut muita oireita kuten väsymystä. Kuitenkin kaikilla potilailla, joilla ensioireena oli kasvun hidastuminen aloitettiin kasvuhormonihoito. Tämän perusteella siis lapsen pituuskasvu odotetulla SD- kasvukäyrällä ennen hoitoa ei välttämättä ennusta tulevaa tarvittavaa kasvuhormonikorvaushoitoa, sillä siihen vaikuttaa suuresti tulevan hoidon tulos.

Kasvaimen kasvaessa kokoa, nousee riski hypotalamuksen vaurioitumiseen (Taylor ym. 2012). Tämä puolestaan aiheuttaa osaltaan jatkossa paljon erilaisia oireita kuten väsymystä, aloitekyvyttömyyttä ja ruokahalun hallinnan ongelmia johtaen vaikeaan obesiteettiin. Mikäli kasvaimet diagnosoitaisiin aikaisemmin, voitaisiin sopiva hoito

aloittaa ajoissa ja näin ehkäistä pysyviä vammoja. Oireiden varhainen tunnistaminen ja epäily aivolisäkkeen toiminnan muutoksesta on siis hyvin tärkeää. Varsinkin lapsen kasvussa tulisi kiinnittää huomiota lihavuuteen, johon liittyy pituuskasvun hidastuminen. Sillä yleensä lihavuuteen liittyy lapsilla pituuskasvun kiihtyminen eikä hidastuminen.

Tässä tutkielmassa aineisto oli hyvin pieni (N=14) ja kaikista potilaista ei ollut kaikkia samoja tietoja saatavilla. Lisäksi kaikki kasvainryhmät eivät olleet aineistossa samalla tavalla edustettuina, teratooma- ja astrozytoomapotilaita molempia oli vain yhdet molempia. Nämä vaikuttavat osaltaan tuloksien ja niiden pohjalta tehtävien johtopäätelmien luotettavuuteen.

LÄHDELUETTELO

- Cohen M, Bartels U, Branson H, Kulkarni A & Hamilton J (2013). Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma 1975-2011. *Neuro-Oncology* 15(6):767-74.
- Daubenbüchel AM, Hoffmann A & Gebhardt U (2015). Hydrocephalus and hypothalamic involvement in pediatric patients with craniopharyngioma or cysts of Rathke's pouch: impact on long-term prognosis. *European Journal of Endocrinology* 172(5):561-9.
- Dunkel L (2010). Lyhytkasvuisuus. Teoksessa Välimäki M, Sane T & Dunkel L (toim.): *Endokrinologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
- Fahrner B, Prosch H & Minkov M (2012). Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer* 58 (4):606-10.
- Garrè M & Cama A (2007). Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Pediatrics* 19(4):471-9.
- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R ym. (2013). Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatric blood and cancer* 60(2):175-84.
- Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AM, Eveslage M ym. (2015). History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *European Journal of Endocrinology* 173(6):853-62.
- Huo Z, Lu T, Liang Z, Ping F, Shen J, Lu J ym. (2016). Clinicopathological features and BRAFV600E mutations in patients with isolated hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis. *Diagnostic Pathology* 11(1):100.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A ym. (2007). The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 114(2):97-109.
- Metso S, Haapasalo J, Sievers F, Haapasalo H & Jaatinen P (2017). Aivolisäkekasvainten diagnostiikka. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 133(15):1370-9.

- Müller HL, Emser A, Faldum A, Bruhnken G, Etavard-Gorris N, Gebhardt U ym. (2004). Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(7):3298-305.
- Muller HL (2008). Childhood Craniopharyngioma. *Hormone Research in Pediatrics* 69(4):193-202.
- Müller HL (2014). Craniopharyngioma. *Endocrine Reviews* 35(3):513-43.
- Nordfors K, Lohi O, Haapasalo H, Wigren T, Helén P, Vettenranta K ym. (2013). Lasten aivokasvaimet. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 129(3):235-43.
- Roth CL, Gebhardt U & Müller HL (2011). Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity (Silver Spring)* 19(1):36-42.
- Spampinato MV & Castillo M (2005). Congenital pathology of the pituitary gland and parasellar region. *Topics in magnetic resonance imaging* 16(4):269-76.
- Sbardella E, Joseph RN, Jafar-Mohammadi B, Isidori AM, Cudlip S & Grossman AB (2016). Pituitary stalk thickening: the role of an innovative MRI imaging analysis which may assist in determining clinical management. *European Journal of Endocrinology* 175(4):255-63.
- Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M ym. (2012). Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *The Journal Of Pediatrics* 161(5):855-63.
- Turcu AF, Erickson BJ, Lin E, Guadalix S, Schwartz K, Scheithauer BW ym. (2013). Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98(5):1812-8.
- Vaiani E, Malossetti C, Vega LM, Zubizarreta P, Braier J & Belgorosky A (2017). Predictor variables of developing anterior pituitary deficiencies in a group of pediatric patients with central diabetes insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. *Hormone Research in Pediatrics* 87(1):51-57.
- Wang F, Zhang J, Wang P, Zhou T, Meng X & Jiang J (2018). Prediction of pituitary stalk position in pituitary adenomas by visualization of the hypothalamo-hypophyseal tract using diffusion tensor imaging tractography, *Medicine (Baltimore)* 97(10):e0052.
- Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ ym. (2011). Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 68(6):1548-54.
- Zhu X, Lin C, Prefontaine G, Tollkuhn J, Rosenfeld M (2005). Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Current Opinion in Genetics & Development* 15(3):332-40.